

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

565

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(Mention Médecine)

PAR

FALEK Abraham-Markus

Né le 24 Mai 1911, à Kolomyja (Pologne)

**Modifications osseuses
consécutives aux dérivations
et rétentions biliaires**

Président : M. LOEPER, Professeur

STUDIO STÉNO-DACTYL

5, Rue du Pont-de-Lodi

PARIS

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(Mention Médecine)

PAR

FALEK Abraham-Markus

Né le 24 Mai 1911, à Kolomyja. (Pologne)

Modifications osseuses consécutives aux dérivations et rétentions biliaires

Président : M. LOEPER, Professeur



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAÎTRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-Sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LANTUÉJOUL.	Obstétrique.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	LEMAIRE.	Pathologie expérimentale.
BOULIN.	Pathologie médicale.	LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.	M ^{lle} J. LÉVY.	Pharmacologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiâtrie.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DOGNON.	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale.
FEY.	Urologie.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN.	Pathologie médicale.
GALLIARD.	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL.	Bactériologie.	PIÉDELIÈVRE.	Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	PORTES.	Obstétrique.
GAYET.	Physiologie.	RENARD	Ophthalmologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	RICHET.	Physiologie.
GIROUD	Histologie.	SÈNÈQUE.	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU.	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
HALPHEN.	Oto - rhino-laryngologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN.	Anatomie pathologique.	WILMOTH.	Pathologie chirurgicale.
JOANNON.	Hygiène.		
LACOMME.	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE.	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL.	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT. . . .	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . . .	
DONZELOT. . . .		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT.			
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	Clinique obstétricale.		
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE.

A MA MÈRE,

A qui je dois tout.

*Son affection et ses sacrifices
qu'elle n'a cessé de s'imposer m'au-
ront permis tout ce que je devien-
drai dans la vie.*

*Qu'elle trouve ici le témoignage
— bien faible — de mon profond
amour filial et de ma reconnais-
sance infinie.*

A MON FRÈRE.

MEIS ET AMICIS.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,
M. LE PROFESSEUR M. LOEPER,

Professeur honoraire de thérapeutique
à la Faculté de Médecine,

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine,

Médecin des Hôpitaux,

Membre de l'Académie de Médecine,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

*Qui m'a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse après en avoir inspiré
le sujet.*

*Qu'il veuille bien recevoir l'hom-
mage respectueux de toute ma gra-
titude.*

A M. LE DOCTEUR R. LESOBRE,

Chef de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine.

*Dont les précieux conseils m'ont
été d'une grande aide dans ce tra-
vail.*

Je le remercie très vivement.

INTRODUCTION

Les chirurgiens savent bien que la persistance d'une fistule biliaire totale provoque des troubles généraux. C'est pourquoi un drainage du cholédoque établi dans un but thérapeutique n'est maintenu que pendant dix à vingt-cinq jours, suivant les cas, jusqu'à ce que la température soit descendue aux environs de la normale. Après ce laps de temps, le drain est enlevé et progressivement la brèche cholédocienne se ferme d'elle-même. Mais si pour une raison quelconque (rétrécissement ou calcul sous-jacent passé inaperçu), l'écoulement persiste et, en même temps, les matières conservent leur aspect mastic (témoignant ainsi d'une déperdition biliaire totale) on voit apparaître peu à peu les symptômes suivants : amaigrissement, inanition, dégoût alimentaire, — symptômes qui aboutissent finalement à un état cachectique. La mort survient, si le cours de la bile n'est pas rétabli.

Cette déperdition prolongée de bile a un retentissement incontestable sur le squelette.

La première observation d'une *fistule biliaire* chez une chienne morte avec les symptômes de l'*ostéomalacie* est rapportée par Doyon et citée dans un travail d'Adenat (1900). En 1904, Pawlow publie les résultats de ses expériences dans ce domaine. Plus tard (1907), Looser reprend les expériences de Pawlow. Les premières observations de ce genre chez l'homme sont rapportées par Seidel (1910). Depuis, la littérature de cette question s'enrichit de plus en plus, divers aspects du problème s'élucident. Mais ces travaux sont toujours du domaine expérimental. Ce qui ne saurait d'ailleurs étonner, quand on songe qu'il est rare d'observer chez l'homme une dérivation biliaire totale et

prolongée. Cependant, à côté des deux observations cliniques de Seidel, on en trouve une troisième, publiée par Leriche.

Des lésions osseuses analogues ont été déterminées par un *ictère expérimental*; en liant le canal cholédoque, Buchbinder et Ruth Kern ont vu survenir chez de jeunes chiens une grande raréfaction osseuse. Sans les expliquer, Lereboullet mentionne dans sa thèse (1902), quelques observations de Gilbert et Fournier, de Hanot, d'arrêt de croissance par cirrhose biliaire. L'observation que notre Maître, M. le Professeur Loeper, a bien voulu mettre à notre disposition montre avec plus de netteté encore, le rapport entre rétention biliaire et lésions osseuses.

Dans ce travail, nous traiterons d'abord des faits expérimentaux; ensuite nous relaterons les observations de Seidel, l'observation de Leriche, et celle de notre maître, M. le Professeur Loeper. Nous finirons par la discussion sur la pathogénie et par les conséquences thérapeutiques qui peuvent en résulter.

DÉRIVATIONS ET RÉTENTIONS BILIAIRES EXPÉRIMENTALES

I. Fistules biliaires.

LÉSIONS OSSEUSES. — Pawlow avait été le premier à étudier, d'une façon méthodique, les lésions osseuses dues à la déperdition prolongée de bile. Chez de multiples chiens, porteurs de fistules biliaires, il a pu observer presque régulièrement l'affaiblissement du squelette. Cette maladie osseuse était beaucoup moins fréquente chez les chiens, porteurs de fistules pancréatiques, et ne survenait jamais chez ceux qui avaient des fistules gastriques. La maladie apparaissait 6 à 8 semaines après la fistulisation. Les animaux montraient d'abord une certaine gêne des mouvements qui évoluait peu à peu vers l'immobilité complète.

Pawlow avait aussi constaté qu'après la fermeture de la fistule, les troubles osseux disparaissaient. Il a donc pu établir ainsi le rapport indiscutable entre la fistule biliaire et la maladie osseuse.

Une étude histologique et radiologique des os avait été entreprise par Looser. Pour cet auteur, il s'agissait d'un processus de résorption, plus intense dans les os plats que dans les longs; c'est pourquoi, il a appelé cette maladie *atrophie osseuse*. Après Looser, Recklinghausen s'occupe de cette question et son avis est tout autre. Il note des fractures spontanées des côtes et des zones rachitiques décalcifiées à côté de l'ostéoporose typique; il voit, en outre, la transformation de la moelle osseuse qui se fibrillise, — et sa conclusion est que l'on ne doit pas séparer cette sorte d'atrophie osseuse de la véritable ostéomalacie.

D'où le nom de *malacie porotique* que Recklinghau-

sen donne aux troubles osseux chez le chien, porteur d'une fistule biliaire.

Plus récemment, Dieterich avait constaté qu'à côté du ramollissement par ostéoporose de la substance corticale, on observe l'apparition de masses ostéoïdes sur les os les plus atteints (les côtes); pour cette raison il avait incorporé cette maladie dans le groupe du rachitisme et de l'ostéomalacie. Il l'appelle comme Recklinghausen : malacie porotique.

Au cours de ses expériences, Tamman avait trouvé dans la 16^e semaine, des fractures spontanées des côtes; la maladie osseuse évoluait vers une grande perte du poids corporel et vers une immobilité totale des animaux. Les recherches histologiques de cet auteur confirment les résultats trouvés précédemment par Recklinghausen et Dieterich. Il insiste sur le fait qu'à la suite d'une fistule biliaire, la *régénération* de la substance est troublée: cinq mois après la résection des côtes, la brèche osseuse est encore comblée de tissu conjonctif, alors que normalement ce laps de temps suffit largement pour le rétablissement complet de l'os.

Loewy (1931) constate les modifications squelettiques suivantes, chez un chien sacrifié après 15 mois de dérivation totale de la bile hors du tube digestif : les côtes très flexibles peuvent être courbées sans être brisées, comme des cartilages; en exagérant leur courbure on finit par produire la cassure qui se fait sans bruit, sans choc, comme lorsqu'on plie du carton épais. En plusieurs points de leur longueur, les côtes présentent des nouures qui paraissent être les cas d'anciennes fractures; deux, trois sont visibles sur la même côte. Les côtes sont facilement coupées par le bistouri et l'on peut sans effort sectionner le sternum en deux suivant sa longueur. Les apophyses épineuses et transverses vertébrales se laissent couper au couteau plus facilement qu'un crayon de bois. Les os

du crâne sont assez facilement perforés par la pointe du bistouri. La section longitudinale du fémur montre, à l'œil nu, une raréfaction osseuse surtout visible au niveau de la diaphyse, avec tissu médullaire plus abondant qu'à l'état normal. A l'examen histologique d'une coupe transversale d'une côte, on est frappé par le grand développement du tissu fibreux qui est immédiatement sous-périosté et dans lequel on retrouve des silhouettes plus ou moins précises d'anciennes trabécules osseuses décalcifiées et ramenées à l'état conjonctif banal. Tous les stades s'observent entre une calcification appréciable du centre de la trabécule osseuse et l'état fibreux pur où les contours trabéculaires sont à peine visibles. Il n'existe aucune trace de plasmods, la décalcification se poursuit sans intervention d'aucuns éléments figurés ; cette régression de la côte renferme des trabécules osseuses relativement normales avec des ostéoplates nets. Le tissu intertrabéculaire est en grande partie sclérosé, il ne renferme que très peu de tissu médullaire.

Loewy conclut à une *ostéomalacie progressive à début excentrique*, à un *processus de résorption osseuse par pure décalcification sans ostéoclastes*.

Les recherches de Hawkins et Whipple ont donné à ces auteurs des résultats analogues.

MODIFICATIONS DES PARATHYROÏDES. -- Les connexions qui existent entre le système osseux et les parathyroïdes sont assez connues pour qu'il soit nécessaire d'y insister. Il est donc intéressant d'étudier les répercussions de la dérivation biliaire sur ces glandes.

Déjà, Dieterich avait constaté une hypertrophie des parathyroïdes chez ses animaux fistulisés. Mais pour cet auteur, l'hypertrophie parathyroïdienne ne jouerait qu'un rôle secondaire dans l'ostéomalacie survenant au cours de fistules biliaires et n'entrerait pas en rapport de cause à effet avec l'affection osseuse.

Loewy et, après lui, Leriche et Jung, étudient les transformations des parathyroïdes chez des animaux soumis à une dérivation biliaire prolongée. Les parathyroïdes présentent une hypertrophie macroscopique considérable. Histologiquement, il y a de l'œdème entre les cordons cellulaires et les septa conjonctifs; de l'hyperplasie, avec cellules parenchymateuses très volumineuses renfermant de gros noyaux. Les capillaires sont dilatés, les lipoides absents.

Ces signes d'*hypertrophie* et d'*hyperplasie* semblent dénoter une *hyperfonction parathyroïdienne*.

CALCIUM SANGUIN. — Leriche et Jung ont pu constater qu'après retransplantation du cholédoque, les parathyroïdes gardent le caractère histologique d'hyperfonction. L'hypertrophie parathyroïdienne chez le chien à dérivation biliaire n'est donc pas une hypertrophie nécessitée par des exigences du maintien de la calcémie à son taux normal.

Et, en effet, pour la plupart des auteurs, les dosages montrent que le taux du Ca sanguin reste à peu près invariable pendant toute la durée de l'expérience.

II. Rétention biliaire.

Aux expériences précédentes, il convient de rattacher celles effectuées par Buchbinder et Ruth Kern. Ces auteurs avaient provoqué un *ictère expérimental* chez de jeunes chiens (par ligature du cholédoque) et avaient obtenu une *raréfaction osseuse* qui rappelait nettement l'ostéomalacie des animaux à dérivation biliaire.

Pendant les vingt premiers jours de l'expérience, on ne voit aucun changement dans la densité des os.

Au bout de 60 à 70 jours, la radiographie montre une raréfaction évidente. On note un amincissement des espaces médullaires et, d'une façon générale, des

lésions qui se rapprochent du rachitisme. Le Ca sanguin, normal au début de la jaunisse, diminue par la suite. La croissance des animaux est notablement retardée.

En opérant sur des animaux adultes, Emerson puis Greaves et Schmidt avaient également trouvé un bilan calcique négatif.

En résumé, les expériences ont montré que la dérivation totale prolongée de la bile au dehors, ainsi que la rétention biliaire provoquent des perturbations du métabolisme calcique. On constate une grande décalcification du système osseux, une hypertrophie des parathyroïdes et, dans le cas d'ictère expérimental, un bilan calcique négatif.

Or, la dérivation et la rétention biliaires ont, au point de vue physio-pathologique, un point commun : l'absence de bile dans le tractus intestinal.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Les observations qui vont suivre démontrent que la dérivation ou la rétention biliaires peuvent engendrer chez l'homme les mêmes troubles osseux que l'on trouve chez des animaux placés expérimentalement dans des conditions analogues.

Observation I

(Seidel, *Münch. med. Wochenschr.*, 1910, n° 39)

Il s'agit d'une femme de 55 ans ayant subi un peu plus de trois ans auparavant une cholécystostomie pour lithiase biliaire avec ictère. A l'intervention, on ne trouve pas de calculs, mais après l'intervention, la fistule ne se ferme pas et les selles restent décolorées. Puis l'ictère disparaît tandis que la malade s'affaiblit de plus en plus.

Trois mois après, la fistule durant toujours, la malade réclame sa fermeture. Comme l'on venait de découvrir chez cette même malade l'existence d'un cancer du col utérin, on ne la juge pas en état de supporter une longue opération sur la voie biliaire principale et l'on se contente de pratiquer une cholécystentérostomie avec fermeture de la fistule. Après une coloration passagère des selles qui ne dure que quarante-huit heures, échec opératoire, la fistule reparaît et la malade meurt dix-huit jours après l'intervention.

A l'autopsie, en même temps que le cancer du col utérin, on découvre l'existence d'un calcul enclavé dans l'ampoule de Vater et les lésions osseuses suivantes : fémur, humérus et tibia droits plus mous que normalement; la moelle dans les épiphyses et les

diaphyses a les caractères de la moelle grasseuse; il y a amincissement de la corticale sur tous les os examinés; les côtes sont plus minces que normalement et l'on voit la trace de fractures multiples et anciennes; sur la colonne vertébrale le tissu spongieux est plus clair. Au microscope, on note l'existence d'une ostéoporose accentuée avec exagération de la résorption par les ostéoclastes; par contre, les phénomènes d'apposition osseuse restent normaux et l'auteur considère ce processus comme très différent de l'ostéoporose sénile.

Observation II

(Seidel, *Münch. med. Wochenschr.*, 1910, n° 39)

Il s'agit d'une femme de 57 ans, opérée en 1905 pour lithiase biliaire avec ictère et température à 39°; on pratique une cholécystectomie et cholédocotomie avec drainage; vésicule, cholédoque et hépatique sont pleins de calculs.

Trois mois après, il existe toujours une fistule biliaire importante; après issue de quelques débris de calculs, les selles se recolorent partiellement. La fistule ne se tarissant pas, on réintervient en 1906, mais l'exploration du cholédoque reste sans résultat; les suites ne sont pas très satisfaisantes: chaque fois que l'écoulement diminue, un fort ictère apparaît.

En 1907, cette malade présente des selles diarrhéiques grasseuses; elle est très amaigrie; on voit survenir des douleurs, d'abord dans le côté droit du grill costal, puis dans les cuisses; la marche devient de plus en plus difficile et vacillante.

En 1909, après un traitement radiothérapeutique de 2 mois sur la fistule, celle-ci arrive à se tarir; les selles se recolorent: le cholédoque paraît donc redevenir perméable. Aussitôt toutes les douleurs dans les extrémités disparaissent; il survient une très

grande amélioration dans la démarche et dans l'état général. Cette évolution paraît indiscutablement avoir été en rapport avec le rétablissement de l'évacuation biliaire.

Observation III

(Leriche et Jung, *Presse Médicale*, 1935, n° 92)

Il s'agit d'un homme de 52 ans, ayant eu à 30 ans (en 1908) une fracture de la colonne avec tassement des trois vertèbres lombaires. Malgré quelques douleurs de la colonne et un peu de fatigue, il mène une vie active.

En 1924, se montrent des signes de lithiasse biliaire fébrile avec ictère ultérieur, pour lesquels on fait en février 1926 une cholécystectomie avec drainage du cholédoque. Le drainage est maintenu vingt jours. Guérison opératoire rapide, mais installation presque immédiate de douleurs lombaires de plus en plus intenses, avec remaniement radiographique et clinique de la colonne lombaire, exagération de l'affaïssement. Bientôt, la marche devient presque impossible, les douleurs sont intolérables. A cause de cela, en novembre 1926, greffe osseuse de 18 cm. sur les épiphyse épineuses. Très bon résultat pendant quelques semaines, puis récurrence progressive des douleurs, ce qui ramène le malade au début de mai 1931.

On note alors une forte gibbosité correspondant aux trois vertèbres. Les mouvements de la colonne vertébrale sont limités, la radiographie montre un fort tassement des trois premières vertèbres lombaires, nombreux ostéophytes, ostéoporose locale et à distance. La calcémie est de 0,115 %.

Le 19 juin 1931, recherche des parathyroïdes qui reste sans résultat ; résection de l'artère thyroïdienne inférieure. Le résultat est excellent ; dès le soir, les douleurs cessent. A partir de ce moment, le malade

se lève, marche sans douleur, reprend son travail. Calcémie 0,095 ‰.

Ce résultat se maintient intégralement aux dernières nouvelles (juillet 1935).

Observation IV

(Due à l'obligeance de M. le Prof. Loeper, paraîtra dans *Arch. d. mal. d. l'app. dig. et d. l. nutr.*)

Il s'agit d'une femme, âgée de 69 ans, couturière, hospitalisée à quatre reprises, de décembre 1935 à mai 1938.

Premier séjour.

Elle entre pour la première fois à l'hôpital le 9 décembre 1935, dans un état de grande asthénie.

Le début de la maladie remonte au milieu de 1934. C'est au cours de la convalescence d'une forte angine qu'avaient commencé les premiers troubles; anorexie, constipation opiniâtre, nausées avec éblouissements, des vomissements tardifs, 4 à 5 heures après les repas, amaigrissement de 13 kilos en quelques mois. Le tout était progressif, sans douleur et sans fièvre.

A l'examen, on trouve un léger subictère, un gros foie lisse et un peu dur, des masses dures et mal limitées dans la région épigastrique sous le foie.

Les réactions de l'hémoglobine sont positives dans les selles, dans le liquide de tubage gastrique. L'anémie est légère à 3 millions de globules rouges. Le BW est négatif. L'urée est à 0 gr. 43 ‰.

Le diagnostic est incertain et peut-être sur la constatation d'une image radiologique suspecte on aurait parlé de néoplasie gastrique (?).

La malade sort au début de janvier 1936, certainement améliorée. Elle pesait alors 40 kg. 500.

2^e séjour.

La malade revient en mars 1936, présentant un ictère franc, par rétention, avec prurit, décoloration des selles et urines foncées.

L'ictère est variable, les modifications de la peau s'accompagnant de modifications de la teinte des selles et des urines.

La malade a repris 2 kg. 500, son état général est meilleur, l'anorexie a disparu, de même que les troubles digestifs. Elle est un peu fébrile, avec quelques clochers à 38°.

A l'examen, on trouve un gros foie, dur, un peu sensible; une gastroscopie ne permet de voir aucune lésion gastrique.

Elle sort le 2 avril 1936.

3^e séjour.

La malade rentre une troisième fois à l'hôpital, le 26 octobre 1936.

Elle est toujours ictérique. Elle présente de fréquentes épistaxis, abondantes, durant parfois plusieurs heures. Elle se plaint de selles fréquentes, diarrhéiques, qui sont décolorées.

A l'examen, on trouve un abdomen météorisé, un gros foie lisse et dur, descendant jusqu'à 2 travers de doigt au-dessus de l'ombilic; il semble surtout développé aux dépens du lobe gauche qui occupe la région épigastrique. La rate est percutable sur 3 travers de doigt.

Aucun éthyilisme n'est décelable.

Les urines contiennent des sels et des pigments biliaires.

Le signe du lacet est négatif.

Le T.S. est de 3 minutes et le T.C. est de 7 minutes

L'élimination du galactose est modérée.

L'anémie est très légère: 3.350.000 G.R.

Le cholestérol est à 3 gr. 12 ‰.

L'urée est à 0 gr. 26 ‰.

On décide une laparatomie exploratrice, en raison de la rétention biliaire. Elle est pratiquée le 7 novembre et montre: un foie volumineux, dur, mais régulier; au-dessous, à travers l'épiploon gastro-hépatique, on sent une masse que l'on aperçoit noire et qui est constituée par une tumeur irrégulière, semblant formée par des ganglions noirs.

La biopsie d'un de ces ganglions fait envisager une surcharge pigmentaire, mais ne montre aucune infiltration néoplasique.

Les suites opératoires sont normales et la malade revient de chirurgie le 23 novembre.

Elle sort en janvier 1937, toujours ictérique, ayant perdu 4 kilos en un an.

4^e séjour.

A la fin de mars 1937, en se blessant, la malade est prise d'une douleur subite dans les lombes et a beaucoup de peine à se redresser. Elle vient immédiatement consulter à l'hôpital et elle entre le 31 mars.

Son ictère persiste.

Une radio de la colonne lombaire montre un aspect suspect de la 2^e et de la 4^e lombaire: écrasement, vertèbre en diabolo.

On lui trouve un gros foie, non douloureux et quelques ganglions inguinaux et axillaires. Les douleurs lombaires persistent, la malade souffre en outre de diarrhée, de vomissements fréquents.

Le fond d'œil est normal.

La calcémie est de 0 gr. 118 ‰.

On émet l'hypothèse d'une métastase vertébrale de la néoplasie mélanique sous-hépatique. Mais la biopsie n'ayant pas, on l'a vu, montré de lésions néoplasiques, on envisage le diagnostic de décalcification et d'ostéoporose vertébrale.

Un traitement au stérogyl et au gluconate de Ca

est institué et amène une amélioration rapide des douleurs.

Le 4 novembre 1937, intervention chirurgicale : on constate une cirrhose hypertrophique biliaire, foie dur sans nodosités, vésicule flasque de dimensions moyennes à parois pâles. Une cholécystogastrostomie est pratiquée; le contenu de la vésicule est insignifiant (1/2 cuillère à café) et noir.

La malade revient de chirurgie le 19 novembre. Sous l'ictère, qui est d'une coloration variable d'un jour à l'autre, il apparaît une pigmentation grisâtre.

L'état général est relativement amélioré, mais toujours précaire. La malade présente assez souvent des épistaxis.

On continue le traitement calcique et vitaminique.

Dans les derniers mois, on note la survenue rapide d'un athérome accentué, particulièrement net à la radiale; la surcharge doit être surtout cholestérinique car les artères ne sont pas visibles sur les clichés.

Au début de 1938, apparaissent les premiers symptômes d'une ascite à formule mécanique qui augmentera progressivement. En avril, l'état général s'altère, les urines deviennent plus rares. Les membres inférieurs s'œdématisent, bientôt les membres supérieurs sont envahis.

Le 4 mai, apparition d'oligurie. Un traitement par chlorure d'ammonium pendant 3 jours et l'administration d'un suppositoire de Novurit reste sans action. Le 7 mai, coma progressif et décès, le 8 mai 1938.

L'autopsie a révélé une hypertrophie des parathyroïdes.

PATHOGÉNIE ET TRAITEMENT

La déperdition de calcium par la bile, à elle seule, ne peut pas expliquer les lésions profondes du squelette. Loewy a calculé la perte de Ca éliminé avec la bile chez un chien porteur de fistule pendant 15 mois. Théoriquement, l'élimination totale de Ca s'élèverait à 13 gr. 50, — quantité disproportionnée à la perte de Ca subie par le squelette. (Après 7 mois d'expérience, un chien de Tammann, dont le poids du squelette était évalué à 1 kg., avait perdu 490 gr. de Ca.) D'ailleurs, le fait que les mêmes modifications osseuses peuvent se rencontrer dans les cas de rétention biliaire suffirait, pour qu'on en cherche une autre explication.

Dans les deux sortes d'expériences (dérivations et rétentions biliaires), on voit apparaître des troubles squelettiques et on est ainsi amené à incriminer comme cause primordiale l'absence de bile dans l'intestin; car tel est l'effet commun de ces expériences. Etant donné le rôle que joue la bile dans la digestion des graisses, les troubles observés peuvent être considérés comme résultant d'une digestion insuffisante de ces matières.

F. Müller a montré qu'au cours d'une fistule biliaire, 78 p. 100 des graisses étaient éliminées par l'intestin sous forme de savons calcaires. Dans l'intestin rempli de ces savons, la lipase pancréatique perd son activité, de sorte que la digestion grasseuse devient impossible. Le Ca alimentaire est combiné aux graisses saponifiées et le calcium de l'organisme passe dans l'intestin pour neutraliser les acides gras. L'absence de bile prive encore l'organisme de stérol et d'aci-

des biliaires, substances indispensables pour la désintégration des savons et des acides gras.

Pour Düttmann, l'ostéoporose biliaire résulterait de la rupture de l'équilibre acido-basique provoquée par la déperdition totale de la bile. Les fistules biliaires provoquent l'acidose, celle-ci trouble les échanges calcaires, ce qui oblige l'organisme à mobiliser les dépôts de chaux du squelette. Ce n'est qu'en deuxième ligne que l'absence de la vitamine lipo-soluble due à la non-digestion des graisses se ferait sentir. Donc deux facteurs amèneraient la malacie porotique : perte de chaux par acidose et carence en vitamines.

En se basant sur les travaux de Dieterich, qui avait souligné le fait de la non-digestion des graisses allant jusqu'à 80 p. 100 chez les animaux fistulisés et qui avait comparé la malacie porotique expérimentale à l'ostéopathie de famine observée pendant la guerre, Seifert croit qu'il s'agirait d'une avitaminose due à la non absorption des vitamines accompagnant les graisses.

L'hypothèse de Seifert avait amené Tammann à poursuivre des recherches dans cette direction. Cet auteur a eu l'idée de traiter les troubles squelettiques survenus à la suite de l'existence d'une fistule biliaire par la vitamine D liposoluble (isolée chimiquement pure en 1926 par Windans et Hesse). Il s'agit de l'ergostérol qui se trouve pour 1,60 p. 100 dans le cholestérol et qui est activé par les rayons ultra-violet en vitamine antirachitique. Ayant réalisé chez le chien une fistule biliaire, Tammann lui injecte tous les deux jours 2 cc. d'une solution de cholestérol activé à 3 p. 100 (à cette époque, l'ergostérol n'était pas encore découvert). Le poids de l'animal diminue très peu. Aucune ostéoporose ne se manifeste, les cendres des os statiques ont un poids presque normal, celles des côtes sont un peu au-dessous de la normale. Au niveau des résections, la production d'os nouveau n'est pas aussi

parfaite que chez les chiens témoins, mais elle est infiniment supérieure à celle des chiens porteurs de fistules n'ayant pas reçu de vitamine.

Dans une deuxième série d'expériences, Tammann laisse la fistule évoluer jusqu'au stade d'ostéoporose, puis la traite par la solution de cholestérol activé. Il voit alors rétrocéder les lésions presque en totalité. On pourrait donc considérer l'ostéoporose par déperdition biliaire comme une avitaminose. Cependant, le traitement par les rayons ultra-violets essayé une fois par Tammann est resté sans résultat. Il est vrai qu'une seule expérience ne suffit pas pour rejeter définitivement cette thérapeutique. Par contre, cet auteur a pu constater une certaine amélioration grâce à l'administration de bile fraîche de bœuf : bien que des signes nets des lésions osseuses persistent, l'état général, le poids, la comparaison des régénérations de résections costales témoigneraient de l'action certaine de la bile ingérée. Mais ces effets favorables restent loin derrière l'amélioration que provoque le cholestérol activé.

Pour expliquer l'hypertrophie des parathyroïdes, Loewy émet l'hypothèse suivante : la déperdition de bile entraîne une perte du Ca moléculaire qui produit à son tour un abaissement du seuil du Ca ionique dans le sérum. Cette diminution de l'ion Ca détermine un déséquilibre ionique du sérum. Il faut supposer que parmi les tissus de l'organisme, les parathyroïdes soient les plus sensibles à ce déséquilibre ionique du calcium et qu'ainsi se produirait l'hyperplasie des parathyroïdes. Les sécrétions exagérées de ces parathyroïdes hyperplasiées (comme une injection expérimentale d'hormone parathyroïdienne) détermine la mobilisation du calcium en réserve dans les épiphyses, la déminéralisation des os, l'ostéomalacie.

Les constatations cliniques semblent confirmer les résultats expérimentaux. Ainsi voyons-nous que Le-

riche a pu traiter efficacement par la greffe osseuse et parathyroïdectomie les douleurs d'une ostéomalacie, consécutive au drainage du cholédoque (Obs. III).

Le cas de notre Maître, M. le Professeur Loeper (Obs. IV), paraît également significatif. Une femme de 69 ans, ictérique depuis longtemps, accuse une douleur aiguë dans la région lombaire; la radiographie permet de découvrir une ostéoporose vertébrale. Les douleurs sont très améliorées par du gluconate de Ca intraveineux associé à l'ingestion de l'ergostérol irradié (vitamine D). A l'autopsie on constate une hyperplasie parathyroïdienne dont les caractères histologiques sont en tous points semblables à ceux trouvés par Loewy et Leriche.

L'absence de bile dans l'intestin ou son afflux médiocre rendaient très difficile l'assimilation des graisses. On peut donc supposer qu'il s'agissait d'une carence calcique et vitaminique, causée par la rétention biliaire; l'hyperplasie des parathyroïdes vient corroborer ce point de vue.

M. le Professeur Loeper conclut qu'une thérapeutique récalcifiante et vitaminique est pleinement indiquée au cours des ictères prolongés.

CONCLUSIONS

1. Les fistules biliaires expérimentales prolongées déterminent chez les animaux en cause une ostéomalacie qui, non traitée, aboutit à la cachexie et à la mort. A l'autopsie, on trouve une hyperplasie parathyroïdienne. La calcémie se maintient aux environs de la normale pendant toute la durée de l'expérience.

Après ligature du canal cholédoque (rétention biliaire artificielle), les animaux expérimentés présentent des lésions osseuses analogues, bien que moins nettes. Les parathyroïdes sont également hypertrophiées; mais on note, par contre, un hypocalcémie.

2. Les conséquences des fistules biliaires chez l'homme sont bien connues en chirurgie. Si la fistule passe à l'état de chronicité, on observe chez le malade les mêmes perturbations du métabolisme calcique que l'on rencontre chez des animaux soumis expérimentalement à la dérivation biliaire. Ostéomalacie, hyperplasie parathyroïdienne, hypercalcémie, — telles sont les manifestations cliniques à noter.

Les cas de troubles osseux provoqués par la rétention biliaire sont infiniment plus rares, car habituellement, la mort intervient avant que ces troubles aient le temps d'apparaître. Nous en rapportons une observation due à M. le Professeur Loeper.

3. Les mêmes effets expérimentaux et cliniques sont déterminés par les dérivations et par les rétentions biliaires prolongées, et la cause commune en est l'exclusion de la bile du tractus intestinal.

Or, sans bile la digestion des graisses est impossible.

L'explication physio-pathologique paraît donc simple : non digestion des graisses veut dire, en même temps, inassimilation des stérols ce qui entraîne la carence en vitamine D ou en provitamine (ergostérol), facteurs de fixation calcique.

4. La thérapeutique à envisager peut être médicale ou chirurgicale, suivant le cas.

Un traitement récalcifiant associé à l'ingestion de l'ergostérol irradié a donné des résultats positifs dans le cas de M. le Professeur Loeper (Obs. IV).

Leriche a pu obtenir un résultat satisfaisant par greffe osseuse et parathyroïdectomie (Obs. III).

Vu, le Président de Thèse,
M. LOEPER.

Vu, pour le Doyen, l'Assesseur,
A. BAUDOIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ADENOT. — Ostéomalacie chez une chienne porteuse d'une fistule biliaire infectée (Obs. comm. par le prof. agr. Doyon.) *Gaz. hebd. de Méd. et de Chir.*, 14 octobre 1900, n° 82.
- BUCHBINDER et Ruth KERN. — Experimental obstructive jaundice : I. Growth factor in defective calcification. *Arch. of internal méd.*, 15 déc. 1927, t. XL, p. 900-910.
- DIETERICH. — Die porotische Malazie nach Gallenfisteln. *Bruns' Beiträge zur klin. Chir.*, 1925, t. CXXXIV, p. 530-554.
- DUTTMANN. — Die Veränderung des Säure-Basengleichgewichtes nach Gallenfisteln und ihre Bedeutung bei der Entstehung der sog., porotischen Malazie. *Bruns' Beiträge z. kl. Ch.*, 1927, t. CXXXIX, p. 720-729.
- EMERSON. — The idistribution of calcium in jaundiced and acholic dogs. *J. Lab. clin. Med.*, 1928, t. XIV, p. 122-130.
- GREAVES et SCHMIDT. — Studies of calcium and phosphorus in bile-fistula dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1932, p. 373-377.
- HAWKINS et WHIPPLE. — Bile-fistula and related abnormalities: Bleeding, osteoporosis, cholelithiasis and duodenal ulcers. *J. Exp. Med.*, oct. 1935, p. 599-620.
- KING, BIGELOW et PEARCE. — Experimental obstructive jaundice. *J. Exp. Med.*, août 1911, p. 159-180.
- LEREBOULLET. — Les cirrhoses biliaires. Thèse méd., Paris, 1902.
- LERICHE et JUNG. — Des modifications de quelques glandes à sécrétion interne: parathyroïde, thyroïde, surrénale, consécutivement à la dérivation biliaire expérimentale. (Conséquence clinique de ces modifications.) *Presse Méd.* 16 nov. 1935, n° 92, p. 1793-1797.
- LERICHE, JUNG et SURREYYA. — Recherches sur l'action de l'extrait parathyroïdien sur le squelette. *Presse Méd.*, 20 déc. 1933, n° 101, p. 2059-2061.
- LERICHE et POLICARD. — Les problèmes de la physio-

- logie normale et pathologique de l'os. Chez Masson, Paris, 1926.
- LOEPER, LEMAIRE et LESOBRE. — Spondylomacie dans la cirrhose biliaire. *Arch. d. mal. de l'app. digestif. et d. l. nutrition* (sous presse).
- LOEWY. — Dérivation totale de la bile hors du tube digestif; hypertrophie des parathyroïdes; ostéomalacie. *Presse Méd.*, 7 nov. 1931, n° 89, p. 1627-1630.
- LOOSER. — Ueber Knochenveränderungen bei chron. Fisteln d. grossen Verdauungsdrüsen. *Verh. d. Deutschen Pathol. Ges.*, 1907, t. XI, p. 291-295.
- MARFAN. — La vitamine D. *Monde Méd.*, 1-15 juin 1936, p. 797-809.
- MULLER. — Untersuchungen über Icterus. *Ztschr. f. klin. Med.*, 1887, t. XXII, p. 12 et 45.
- PAWLOW. — Im Laboratorium gemachte Beobachtungen über die Knochenfoschung beim Hunde. *Verh. d. ges. Russ. Aerzte zu St-Petersburg*, 1904, n° 72, p. 314.
- RECKLINGHAUSEN. — Untersuchungen über Rachitis und Osteomalazie. Jena 1910.
- SEIDEL. — Permanente Gallenfistel und Osteoporose beim Menschen. *Münch. med. Wochenschr.*, 27 sept. 1910, n° 39, p. 2034-2036.
- SEIFERT. — Zur Frage der porotischen Malazie nach Gallenfisteln. *Bruns' Beitr. z. kl. Ch.*, 1926, t. CXXXVI, p. 496-498.
- SENEQUE. — Fistules biliaires et ostéoporose. *Presse Méd.*, 25 avril 1928, n° 33, p. 516-519.
- TAMMANN. — Über die Beeinflussung des porotischen Osteomalazie nach Gallenfistel durch das D Vitamin. *Bruns' Beitr. z. kl. Ch.*, 1928, t. CXLII, p. 83-120.

